

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 79102580.2

(22) Anmeldetag: 21.07.79

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 235/08**
 C 07 D 233/36, C 07 D 233/56
 C 07 D 235/18, C 07 D 239/88
 C 07 D 239/96, C 07 D 249/18
 C 07 D 413/12, A 61 K 31/41
 A 61 K 31/415, A 61 K 31/505

(30) Priorität: 28.07.78 DE 2833140

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.03.80 Patentblatt 80/6

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

(71) Anmelder: C.H. BOEHRINGER SOHN
Postfach 200
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

(72) Erfinder: Schromm, Kurt, Dr.
In der Dörrwies 35
D-6507 Ingelheim(DE)

(72) Erfinder: Mentrup, Anton, Dr.
Steinernstrasse 25
D-6508 Mainz-Kastel(DE)

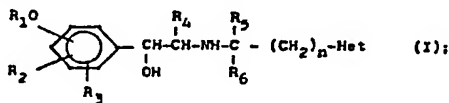
(72) Erfinder: Renth, Ernst-Otto, Dr.
Frankenstrasse 11
D-6507 Ingelheim(DE)

(72) Erfinder: Fügner, Armin, Dr.
Im Hippel 31
D-6535 Gau-Algesheim(DE)

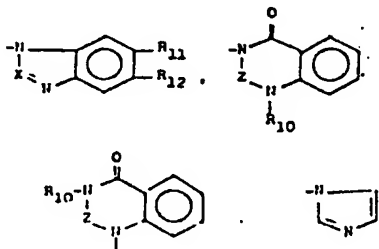
(72) Erfinder: Streller, Ilse, Dr.
Strömberger Strasse 6a
D-6531 Dörrebach(DE)

(54) N-Substituierte Heterocyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung.

(57) Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel



darin bedeuten
 Het:



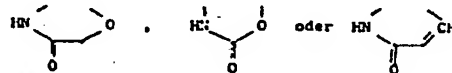
n: eine ganze Zahl von 1 bis 4

R₁: H oder Acyl,

R₂: H, R₁O, NHSO₂R₇, NHCOR₈, NHCONHR₈, NH-CH₂-C₆H₄-R₈, CH₂OH, CH₂SO₂R₇, CONHR₈, Halogen oder CN,

R₃: H, Halogen, R₇ oder OR₇,

R₂ und R₃ gemeinsam auch:



R₄: H, CH₃ oder C₂H₅

R₈ und R₈ (die gleich oder verschieden sein können):
H oder CH₃

R₇: C₁-C₄-Alkyl

R₆: H oder C₁-C₄-Alkyl

R₉: H, C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenes C₁-C₄-Alkoxy

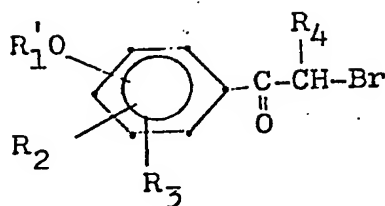
EP 0 008 653 A1

Der Gegenstand der Erfindung ist in den Patentansprüchen gekennzeichnet.

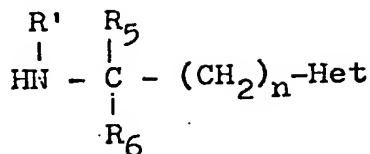
Von den Verbindungen nach Anspruch 1 sind die in den Ansprüchen 2, 3 und vor allem 4 genannten besonders
5 hervorzuheben.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen eignen sich die an sich bekannten Verfahren nach Anspruch 6. Beim Verfahren a) verwendet man Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen ausreichend inert sind, z.B. Alkohole wie
10 Methanol, Äthanol, und übliche Hydrierungskatalysatoren, beispielsweise Palladium, Platin, Raney-Nickel. Als Reduktionsmittel verwendbare Hydride sind Natriumborhydrid und andere komplexe Hydride oder Diboran. Die Reaktions-
15 temperatur liegt zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs. Sofern die zentrale (in der Seitenkette) enthaltene Aminogruppe oder die Substituenten R₁O und/oder R₂ im Ausgangsstoff eine hydrogenolytisch
20 abspaltbare Schutzgruppe, z.B. eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe aufweisen, wird diese während oder nötigenfalls nach der Reduktion der CO-Gruppe entfernt.

Die Ausgangsstoffe II gewinnt man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen III mit Bromketonen IV in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Essigester in Gegenwart eines säureabfangenden Mittels wie Natriumcarbonat
25 oder Aminüberschuß:



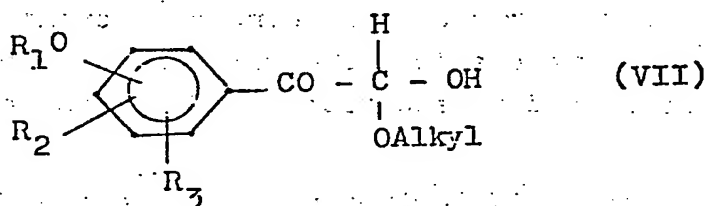
(III)



(IV)

5 R_1' bedeutet R_1 oder einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest wie Benzyl, R' bedeutet H oder einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest wie Benzyl, die übrigen Symbole sind wie oben definiert.

Bei Verfahren b) kann VI auch in Form eines Halbacetals eingesetzt werden, d.h. in Form von Verbindungen der Formel

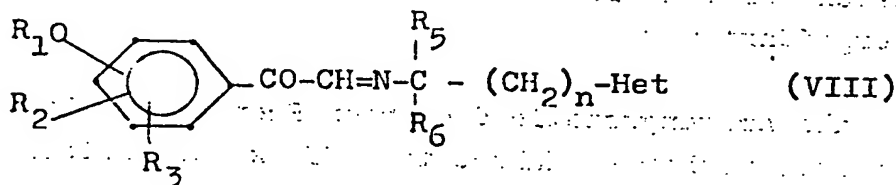


(VII)

10 worin

R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben und Alkyl für gegebenenfalls substituierte, vorzugsweise C_1 - C_6 -Alkylreste steht.

Die eventuell als Zwischenverbindungen auftretenden Schiffchen Basen VIII:



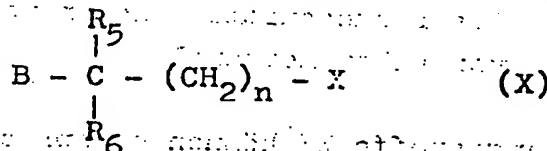
worin die einzelnen Symbole wie oben definiert sind,

- 5 können auch isoliert und dann der Reduktion unterworfen werden.

- Als Reduktionsmittel werden komplexe Hydride, vorzugsweise Natriumborhydrid, oder Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren wie Platin, Palladium oder
- 10 Raney-Nickel verwendet.

- Stellen R_1O und/oder R_2 phenolische OH-Gruppen dar, die durch eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe, etwa Benzyl, geschützt vorliegen, werden diese Gruppen
- 15 nötigenfalls nach der Reduktion auf übliche Weise entfernt.

Die Amine IV sind beispielsweise zugänglich, indem die Heterocyklen Het-H an der Aminogruppe mit Verbindungen der Formel X:

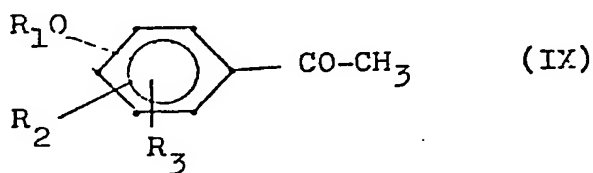


- 20 X: Chlor, Brom, Methyl- oder Tolylsulfonsäurerest;

B: funktionelle Gruppe, wie NO_2 , Dibenzylamino oder Benzalamino, die durch katalytische Hydrierung oder Hydrolyse in die Aminogruppe umgewandelt werden kann

in Gegenwart von Natriumhydrid in Lösungsmitteln wie Hexamethylphosphorsäuretriamid alkyliert werden und danach der funktionelle Rest B in die Aminogruppe übergeführt wird.

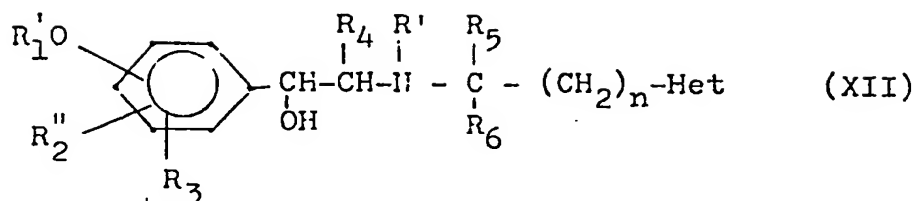
- 5 Die als Ausgangsstoffe dienenden Phenylglyoxale VI bzw. die entsprechenden Halbacetale VII können beispielsweise durch Oxidation der Acetophenone IX:



- 10 (R_1 , R_2 und R_3 sind wie oben definiert) mit Selendioxid in wässrigem Dioxan und Kristallisation aus Wasser oder Alkoholen erhalten werden.

- Bei Verfahren c) erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppen mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren wie Palladium, Platin, Raney-Nickel bei Temperaturen
15 zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs. Als Lösungsmittel dienen vorzugsweise niedrigere Alkohole, vor allem Methanol.

- Die Ausgangsstoffe XI können entsprechend Verfahren a) oder b) hergestellt werden. Eine andere Möglichkeit
20 besteht darin, in Verbindungen XII:



worin n, Het, R', R₁' und R₃ bis R₆ die obige Bedeutung haben und R₂'' für Vorstufen von R₂' gleich NH-CONH-R₈, NHCOR₈, NHSO₂R₇, NH-CH₂-C₆H₄-R₉ (z.B. NH₂) oder gleich CH₂OH, CONHR₈ (z.B. COOC₂H₅) steht, nach üblichen Methoden die Vorstufen in die entsprechenden Gruppen R₂' umzuwandeln.

So können aus Verbindungen XII und R₂'' gleich NH₂, mit Kaliumcyanat Verbindungen XI mit R₂' gleich NHCONH₂ oder mit (R₈CO)₂O die Verbindungen mit R₂' gleich NH-COR₈ erhalten werden. Verbindungen mit R₂'' gleich COOC₂H₅ ergeben durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid Verbindungen XI mit R₂' gleich CH₂OH, durch Umsetzung mit Aminen H₂NR₈ Verbindungen XI mit R₂' gleich CONHR₈.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneistoffe verwendbar. Sie haben insbesondere broncholytische, spasmolytische und antiallergische Wirkung und können daher bei Bronchitis und Asthma, bei Urticaria, Conjunktivitis, Heufieber und Erkältungskrankheiten angewendet werden, ferner als Relaxantien der Uterusmuskulatur, z.B. bei Beschwerden vor der Geburt. Außerdem eignen sich die neuen Verbindungen zur Behandlung kardiovaskulärer Störungen wie Bluthochdruck, periphere Gefäßkrankheiten und Herzarrhythmien.

Zu erwähnen sind schließlich die hemmende Wirkung auf die Magensekretion und die - vor allem antidepressive - Wirkung auf das Zentralnervensystem.

- 5 Hervorzuheben ist die starke und lange anhaltende broncholytische Wirkung, die mit nur geringer Nebenwirkung auf Herz und Skelettmuskulatur verbunden ist.

Die Verbindungen der Formel I mit R_2 gleich CONHR_3 wirken blutdrucksenkend, während die übrigen Verbindungen die anderen angegebenen Wirkungen zeigen.

- 10 Die therapeutische Dosis ist abhängig von der verwendeten Verbindung, von der Art des Krankheitszustandes, von der Verabreichungsart und auch vom Körpergewicht, sofern nicht eine örtliche Anwendung erfolgt.

- 15 Für einen Erwachsenen kommen die folgenden Dosierungen pro Tag in Betracht:
Zur Broncholyse: oral 2-20 mg, inhalativ 0,1-1,5 mg, subcutan 0,2-1,5 mg. Zur Uterusspasmolyse: oral 10-50 mg, als Infusionslösung 0,1-1 mg in Ampullen mit 10 ml Lösung. Zur Gefäßerweiterung können oral 20-100 mg, in
20 Form von Lösungen für die intramuskuläre Injektion 20-40mg, zur Blutdrucksenkung oral 200-1800 mg gegeben werden.

- Für die Verabreichung werden aus den erfindungsgemäßen Verbindungen die üblichen galenischen Zubereitungen
25 hergestellt, z.B. Kapseln, Tabletten, Dragees, Lösungen, Suspensionen, Pulver, Creams, Salben, Emulsionen und Sprays. Bei der pulmonalen Gabe werden vorzugsweise Pulver mit einem Teilchendurchmesser von 0,5 bis 7 μm
als Aerosol mit der Atemluft, gegebenenfalls auch mit
30 zusätzlichen Treibgasen, in den Bronchialbereich gebracht.

Die parenterale Anwendung erfolgt bevorzugt in Form steriler isotonischer wässriger Lösungen, während für die lokale Anwendung vor allem Lotionen, Creams, Salben, Emulsionen und Sprays dienen.

- 5 Die günstigen Wirkungsverhältnisse bei den erfindungsge-
mäßigen Verbindungen werden durch die nachstehenden Daten
belegt.

1. Bronchospasmolyse

- 10 Die Wirkung wurde an Meerschweinchen in Urethan-Narkose
geprüft. Bestimmt wurde durch Körperplethysmographie die
Beeinflussung des Acetylcholin-Bronchospasmus nach
intravenöser und oraler Application. Außerdem wurde die
Herzfrequenz kontrolliert.

Verbindung	Broncholyse		Resorptions- verhältnis oral/ intra- venös
	ED ₅₀ µg/ka intravenös, Oral		
15 Tabelle Seite 41 4. Verbindung	1,2	7,6	6,3
20 Tabelle Seite 29 2. Verbindung	1,8	66	37
Tabelle Seite 41 3. Verbindung	0,9	14	16
Tabelle Seite 30 2. Verbindung	7,6	190	25
25 Beispiel 6	3,6	7	1,9
Tabelle Seite 43, 4. Verbindung	0,09	5,4	60
Salbutamol	9,2	1000	109

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein hervorragendes Verhältnis zwischen intravenöser und oraler Wirkung. Der Einfluß auf die Herzfrequenz ist gleichzeitig gering. Außerdem ist die Toxizität so niedrig, daß sich eine beträchtliche therapeutische Breite ergibt; z.B. ist für die Verbindung nach Beispiel 6 die LD₅₀ an der Maus i.v. 29 mg/kg, p.o. 330 mg/kg.

2. Uterusrelaxation

Die Uterusrelaxation wurde an narkotisierten Ratten untersucht. Bestimmt wurde die intravenöse ED₅₀ der Uterusrelaxation in µg/kg (50 % der geprüften Tiere reagieren) sowie die (unerwünschte) Zunahme der Herzfrequenz beim ED₅₀-Wert. Vergleichsverbindung ist Fenoterol

15	Verbindung	Uterus- relaxation ED ₅₀ [µg/kg] i.v.	Zunahme der Herzfrequenz [Schläge/ min.]	Zunahme der Herzfrequenz im Vergleich zu Fenoterol
20	Tabelle Seite 40 2. Verbindung	0,82	19	1/2
	Tabelle Seite 28 2. Verbindung	0,76	18	1/2
	Tabelle Seite 29, 1. Verbindung	0,44	23	2/3
25	Tabelle Seite 30 5. Verbindung	0,5	18	1/2
<hr/>				
	Fenoterol	0,45	36	1

Die Verbindungen gemäß der Erfindung bewirken somit bei Application der ED₅₀ Uterusrelaxation eine erheblich geringere Steigerung der Herzfrequenz als das Handelsprodukt Fenoterol.

Formulierungsbeispiele:

Tabletten

Zusammensetzung einer Tablette

	Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 mg
5	kolloidale Kieselsäure	10 mg
	Milchzucker	118 mg
	Kartoffelstärke	60 mg
	Polyvinylpyrrolidon	6 mg
	Na-Celluloseglykolat	4 mg
10	Magnesiumstearat	2 mg
		<hr/>
		220 mg

Ampullen

Zusammensetzung der Lösung pro Ampulle

	Wirkstoff gemäß der Erfindung	10 mg
	Sorbit	40 mg
15	destill. Wasser ad	10 ml

Suppositorien

Zusammensetzung pro Suppositorium

	Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 mg
	Suppositorienmasse (Kakaobutter)	1600 mg
		<hr/>
		1700 mg

Inhalationspulver

Pro Hartgelatine-Steckkapsel werden 0,5 mg Wirkstoff gemäß der Erfindung und 19,5 mg Lactose mit einem Teilchendurchmesser zwischen 0,5 und 7 μ m eingefüllt.

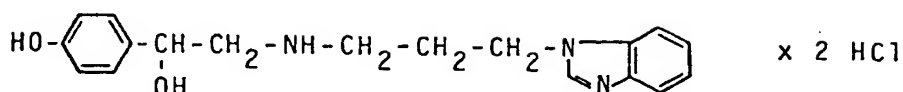
- 5 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können auch mit bekannten Wirkstoffen kombiniert werden; für die broncholytische Anwendung z B. mit Theophyllinen, Parasympatholytika (z.B. Ipratropiumbromid), Sekretolytika (z.B. Bromhexin), muskulotropen
- 10 Spasmolytika (z.B. Papaverin), Corticosteroiden, Antiallergika. Bei den Uterusrelaxantien sind u.a. Kombinationen mit Corticoiden möglich.

Die erfindungsgemäßen Verfahren sind in den nachstehenden Beispielen näher erläutert.

- 15 Die Ausbeuteangaben in den Tabellen stellen % der Theorie dar.

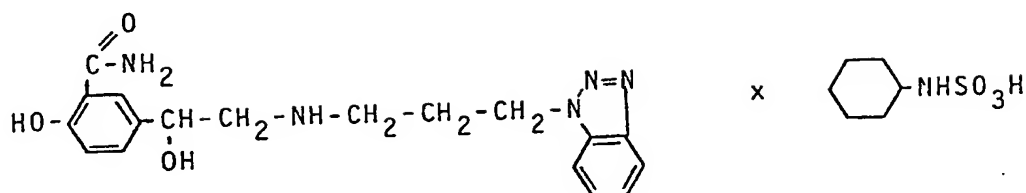
Zu Verfahren 1

Beispiel 1



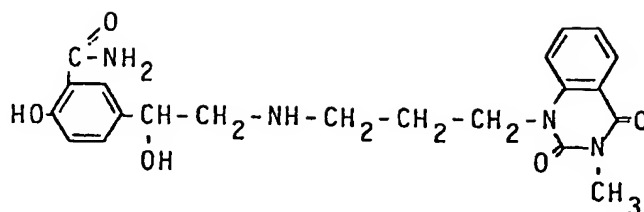
30,5 g 2-Brom-p-benzyloxyacetophenon und 35 g 1-Amino-
 5 propylbenzimidazol werden in 150 ml Acetonitril 1 Stunde
 bei 30 - 40° C gerührt. Nach dem Abtrennen des Hydro-
 bromids wird die Mutterlauge mit 12 g Maleinsäure angesäuert
 und das ausgefallene α-[3-(1-Benzimidazolyl)-propyl-amino]-
 4-benzyloxyacetophenon -maleinat (Fp. 145 - 148° C) abge-
 10 saugt. Mit wäßrigem Ammoniak wird daraus die Base herge-
 stellt, die man im 200 ml Alkohol mit Natriumborhydrid zu
 1-(4-Benzyloxyphenyl)-2-[3-(1-benzimidazolyl)-propylamino]-
 äthanol (Fp. 83 - 85° C) reduziert.

Durch katalytische Hydrierung von 7 g dieser Verbindung in
 15 100 ml Methanol mit 1 g Palladiumkohle als Katalysator er-
 hält man 4,5 g 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-[3-(1-benzimidazolyl)-
 propylamino]-äthanol (Fp. 146 - 148° C, Ausbeute 83 % d.Th.),
 dessen Dihydrochlorid bei 184 - 185° C schmilzt.

Beispiel 2

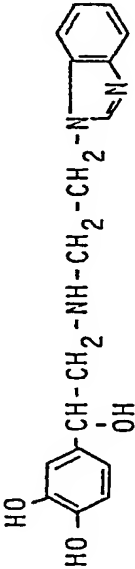
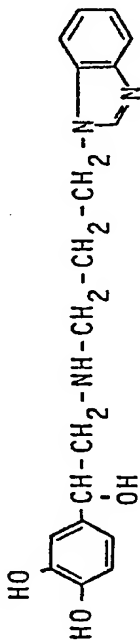

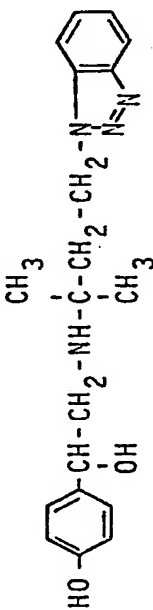
- 17,5 g 2-Benzyl-oxy-5-bromacetyl-salicylamid, 17,6 g
 1-(3-Aminopropyl)-1H-benzotriazol, 6g Natriumcarbonat und
 5 150 ml Essigester werden 1,5 Stunden refluxiert. Nach
 dem Abtrennen der anorganischen Bestandteile wird die
 Mutterlauge eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Aceto-
 nitril gelöst und mit 5 g Oxalsäure angesäuert. Das aus-
 gefallene 1-[3-(3-Carbamoyl-4-benzyloxy-β-oxo-phenäthyl-
 10 amino)-propyl]-1-H-benzotriazol-oxalat wird abgesaugt, mit
 wäßrigem Ammoniak in die Base (Fp. 186 - 188° C) über-
 führt und in 100 ml Äthanol mit Natriumborhydrid zu 1-
 (3-Carbamoyl-4-benzyloxy-β-hydroxyphenäthylamino)-propyl]-
 1-H-benzotriazol reduziert.
- 15 Durch Hydrierung von 6 g dieser Verbindung in 100 ml
 Methanol bei 6 bar Druck und 40° C unter Zusatz von
 Palladiumkohle erhält man 3 g 1-[3-(3-carbamoyl-4,β-
 dihydroxyphenäthylamino)-propyl]-1-H-benzotriazol
 (Fp. 154 - 155° C, Ausbeute 77,5 % d.Th.), dessen Cyclamat
 20 bei 165° C schmilzt.

Beispiel 3

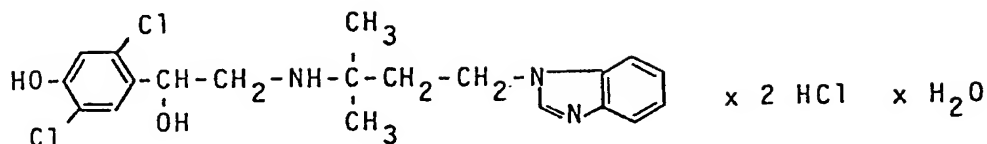


- 12,9 g 5-Bromacetylsalicylamid, 15,45 g 1-(3-Benzylamino-propyl)-3-methyl-chinazolin-2,4-dion, 6 g Natriumcarbonat
5 und 300 ml Acetonitril werden 1,5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Absaugen der anorganischen Bestandteile wird die Mutterlauge eingeeengt, der Rückstand in 500 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 12 ml Benzylchlorid bei 6 bar und 60° C mit Palladiumkohle als Katalysator
10 hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung aufgearbeitet und das entstandene 1-[3-(3-Carbamoyl-β-oxo-4-hydroxyphenäthylamino)-propyl]-3-methyl-chinazolin-2,4-dion-hydrochlorid (Fp. = 253° C Zers.) isoliert.
- 15 Durch katalytische Hydrierung von 13 g dieser Verbindung in 250 ml Methanol/Wassergemisch 1:1 bei 6 bar Druck, 50° C mit Palladium als Katalysator erhält man 8 g 1-[3-Carbamoyl-4-β-dihydroxyphenäthylamino)-propyl]-3-methyl-chinazolin-2,4-dion-hydrochlorid, dessen
20 Schmelzpunkt 220 - 221° C beträgt. Ausbeute: 61,5 % d.Th.

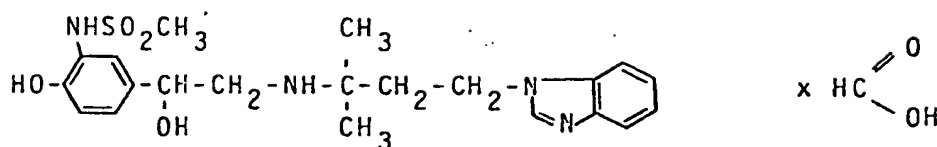
Entsprechend den angegebenen Beispielen werden synthetisiert:

Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt in 0° C
	88	2 x Maleinsäure	178-180
	61	Schwefelsäure X 2 H ₂ O	199-202
	65	Schwefelsäure X 0,5 H ₂ O	174-176 163 (Base)
	80	Ameisensäure	158-160

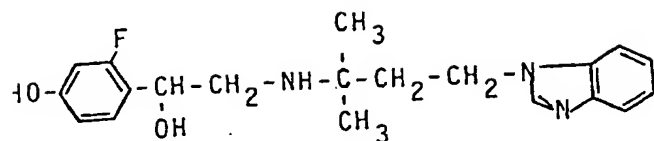
Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt in °C
	60	1,5 x Bernsteinsäure	154-156
	83	2 x Maleinsäure	137-140
	60	Methansulfonsäure	178-180
	80	Ameisensäure	163-166
	65	Cyclohexansulfaminsäure	174-176

Zu Verfahren 2Beispiel 4

- 9,3 g 2,5 Dichlor-4-hydroxyphenylglyoxalhydrat, 7,25 g
 5 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)benzimidazol und 100 ml
 Alkohol werden 3 Stdn. bei 40-50° C gerührt. Anschließend
 wird die Lösung abgekühlt, portionsweise mit 8 g Natrium-
 borhydrid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur ge-
 rührt. Nach Zugabe von 100 ml Methanol zur Zersetzung des
 10 Natriumborhydrids bleibt der Ansatz 10 Stunden stehen, das
 Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert,
 der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst und mit konz. Salz-
 säure angesäuert. Es werden 9,5 g 1-(2,5-Dichlor-4-hydro-
 phenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-
 15 äthanol-dihydrochlorid x 1 Wasser isoliert, das bei
 180 - 183° C schmilzt. Die Ausbeute beträgt 50,4 % d.Th.

Beispiel 5

- 14,4 g 2'-Benzyloxy-5'-(1-oxo-2-hydroxy-2-äthoxy-äthyl)-methansulfonanilid, 7 g 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-benzimidazol und 5 150 ml Alkohol werden 3 Stdn. auf 50° C erwärmt und portionsweise mit 9,2 g Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wird 12 Stdn, bei Raumtemperatur gehalten, dann wird der Alkohol unter vermindertem Druck am Rotavapor entfernt und der Rückstand mit 200 ml Wasser und 500 ml Essigester gelöst.
- 10 Nach dem Zersetzen des Natriumborhydrids unter Rühren mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung wird mit wäßrigem Ammoniak alkalisch gestellt, die Essigester-Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Alkohol gelöst, mit 6,3 g
- 15 Oxalsäure angesäuert und das ausgefallene 2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthyl]-methansulfonanilid-dioxalat (Fp. 185 - 187° C) abgesaugt. Mit wäßrigem Ammoniak wird aus dieser Verbindung die Base (Fp. 65 - 70° C) hergestellt. Durch katalytische
- 20 Hydrierung dieser Verbindung (Fp. 65 - 70° C) in 250 ml Methanol unter Normalbedingungen mit Palladiumkohle als Katalysator erhält man 8 g 2'-Hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthyl]-methansulfonanilid (Fp. 170 - 173° C, Ausbeute: 81 % d.Th.),
- 25 dessen Formiat bei 161 - 164° C schmilzt.

Beispiel 6

x HCOOH

5,2 g 1-(2-Fluor-4-benzyloxyphenyl)-1-oxo-2-hydroxy-2-ethoxy-äthan, gelöst in 200 ml Alkohol, werden mit 8,2 g 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-benzimidazol versetzt und 3 Stdn. bei 50° C gerührt. Anschließend wird die Lösung abgekühlt, mit 4 g Natriumborhydrid versetzt und 6 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird wie in Beispiel 3 beschrieben aufgearbeitet. Der Rückstand wird in 200 ml Alkohol gelöst mit 7,2 g Oxalsäure angesäuert und das ausgefallene 1-(2-Fluor-4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthanol-dioxalat (Fp. 184 - 188°) abgesaugt. Mit wäßrigem Ammoniak wird aus dem Dioxalat die Base (Fp. 85-88° C) hergestellt.

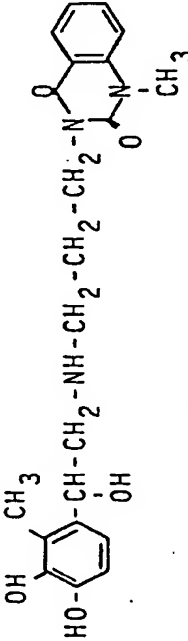
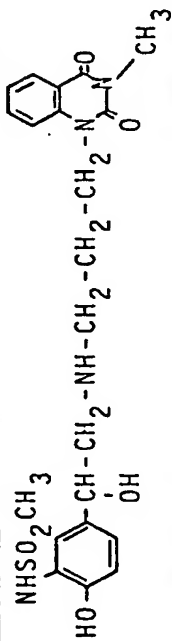
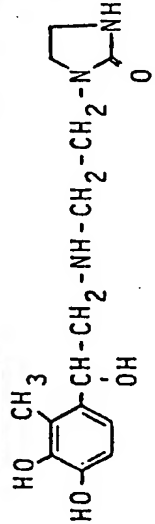
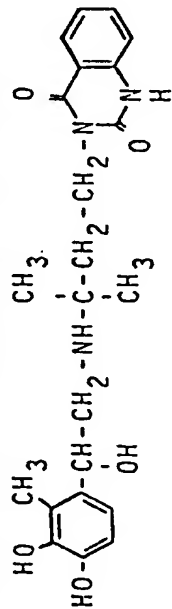
Durch katalytische Hydrierung dieser Verbindung in 250 ml Methanol bei 6 bar Druck mit Palladiumkohle als Katalysator bei ~ 30° C erhält man 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthanol (Fp. 151 - 153° C), dessen Formiat bei 157 - 159° C schmilzt.

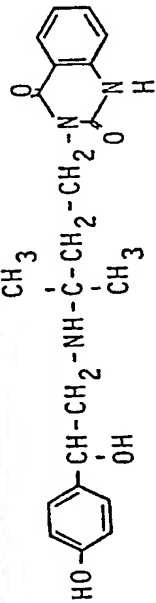
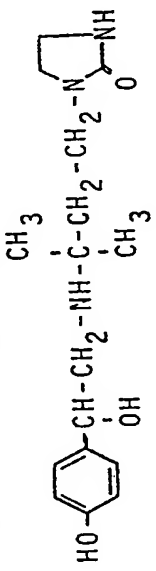
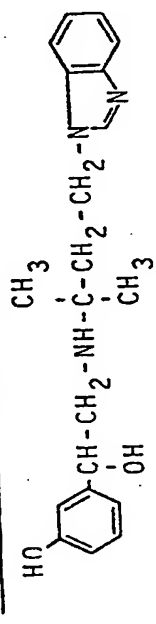
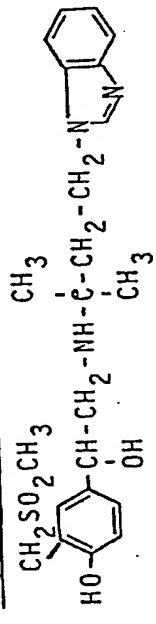
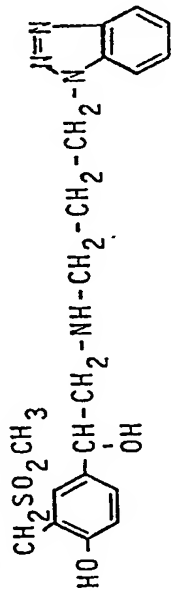
Durch Zugabe der berechneten Menge Methansulfonsäure zu der Lösung der Base in Äthanol erhält man das Methansulfonat, Fp. 178-179° C. Entsprechend stellt man das Hydrochlorid her, Fp. 205° C.

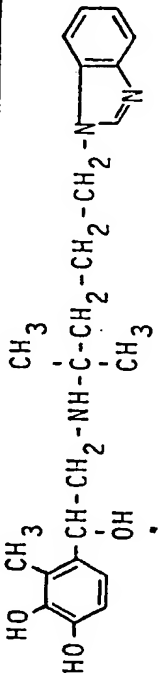
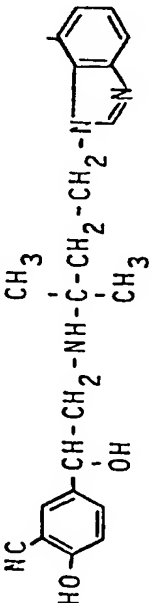
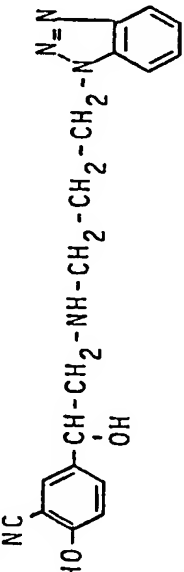
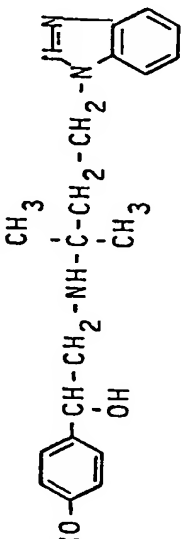
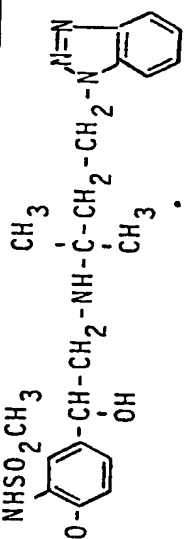
Aus der Base in wäßrigem Acetonitril und der berechneten Menge konz. Salzsäure erhält man das Dihydrochlorid-Tetrahydrat, Fp. 177° C.

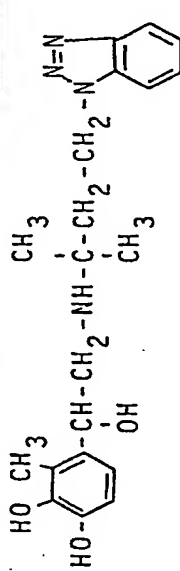
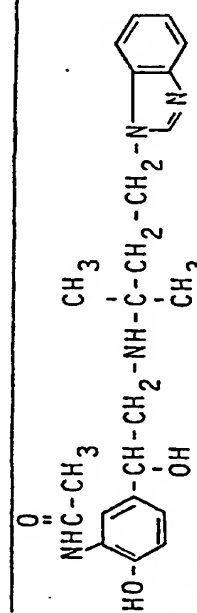
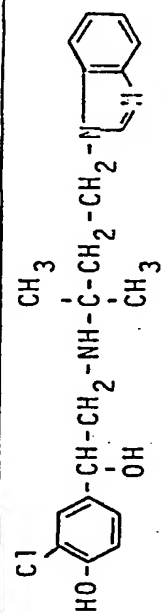
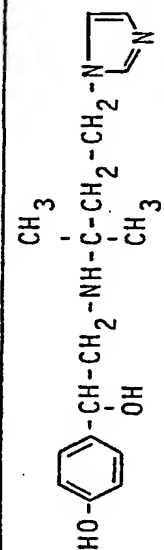
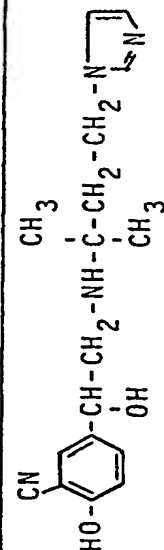
Analog gelangt man in wäßrigem Äthanol zum Sulfat-Hydrat, Fp. 207-208° C.

Entsprechend den angegebenen Beispielen wurden synthetisiert:

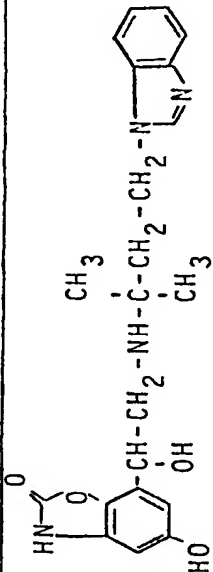
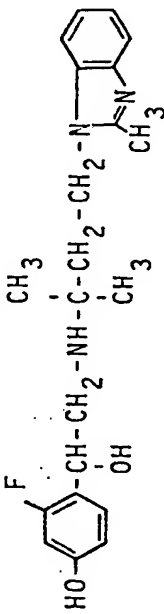
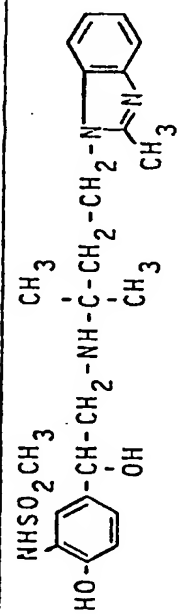
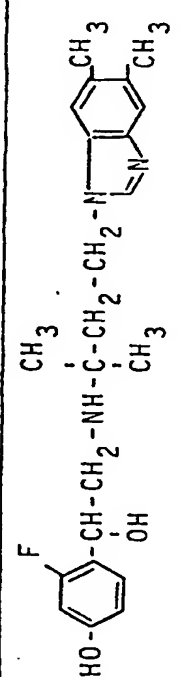
Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt ° C
	79,5	Ameisen- säure	128
	85	Methansulfon- säure	178-180 123 Base
	54,5	Cyclohexan- sulfaminsäure	177-179 171 Base
	79	2 x Ameisen- säure x 1 H2O	174-176 188-190 Base

Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt ° C
	83	Ameisensäure	163-166 193-196 Base
	93	0,5 Bernsteinsäure	187-189 168-172 Base
	85	Schwefelsäure x 1 H ₂ O	173-175 174-176 Base
	93	Maleinsäure	190-193 181-183 Base
	50	Cyclohexansulfaminsäure	162-164

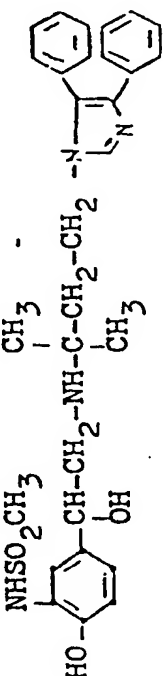
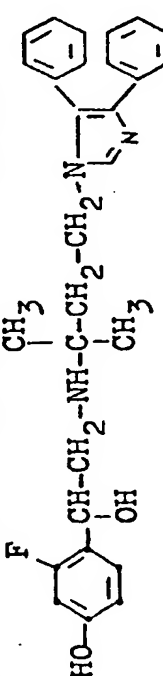
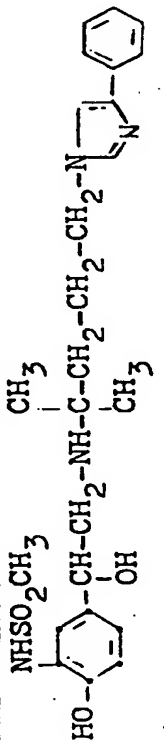
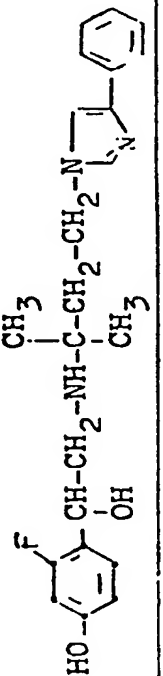
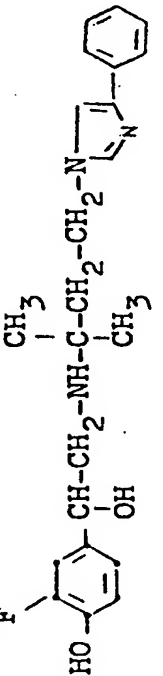
Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt° C
	58	Schwefelsäure	224-226 Zers.
	48,5	2 x Salzsäure	208-210 Zers.
	69	Salzsäure	208-210
	86	Ameisensäure	158-160 129-132 Base
	92	Salzsäure	203-204 Zers. 165-167 Base

Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt ⁰ C
	77,5	Cyclohexan-sulfaminsäure	177-180
	50	1,5 x Bernsteinsäure	154-156
	60	Ameisensäure x 1 H ₂ O	115-119
	87,5	2 x Maleinsäure	137-140 165-168 Base
	62	2 x Maleinsäure	176-179 245 Zers. Base

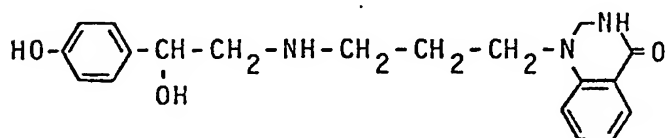
Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt ° C
	82	Schwefelsäure	287 Zers. 218-220 Base
	80	Maleinsäure	185-186 175-178 Base
	63	Maleinsäure	173-174
	75	Maleinsäure x 1/2 Aceton- nitril	161-165 160-162 Base
	72	Cyclohexan- sulfaminsäure	174-176 182 - 184 Base

Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt° C
	73,5	Malein-säure x 1/2 Äthanol	167-169
	77,5	2 x Salz-säure	168-170 186-188 Base
	82	Schwefelsäure	215-218 Zers. 185-186 Base
	77	2 x Salz-säure	185-186

Formel	Ausbeute (%)	Salz mit	Schmelzpunkt ⁰ C
$ \begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{array} $	93	2 x Salz-säure	189-191 182-184 Base
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CN}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{OCH}_3)-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	92,5	Ameisen-säure	180-182 125 ⁰ Zers. Base
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{F})-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	32		148-151 Base

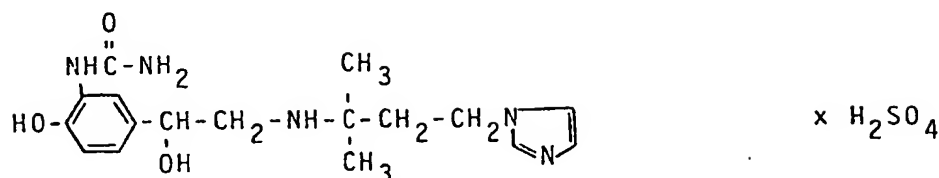
Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt °C
	74	Ameisen- säure	170 - 172
	93	2 x Salzsäure	165-168 163-165 Base
	78,5	Ameisen- säure	156-159 133-136 Base
	87	2 x Salzsäure	210 - 212
	85	Ameisen- säure	160-163 123-125 Base

0008653

Zu Verfahren 3Beispiel 7

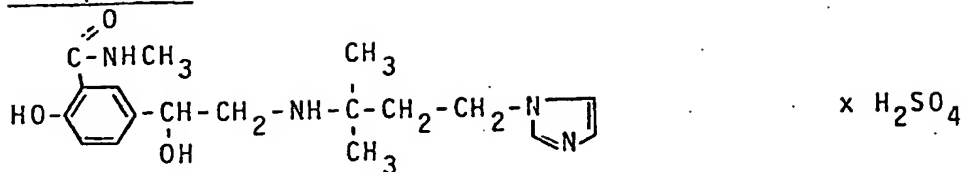
x HCOOC

15,5 g 1-{-[2-Hydroxy-2-(4-benzyloxyphenyl)-benzyläthyl-
 5 aminol-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-chinazolon (Fp. 119-121° C)
 werden in 250 ml Methanol gelöst und bei 60° C, 6 bar Druck
 unter Zusatz von Palladium als Katalysator entbenzyliert.
 Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung
 aufgearbeitet wobei man 8 g 1-{3-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-
 10 phenyl)-äthylamino]-propyl}-1,2,3,4-tetrahydro-4-chinazolon
 erhält, dessen Formiat bei 174-176° C schmilzt. Die Aus-
 beute beträgt 61,5 % d. Th.

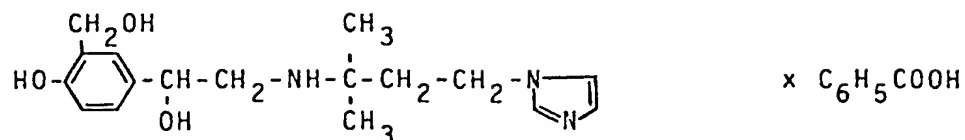
Beispiel 8

- 15 g 2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthyl]-acetanilid (Fp. des Di-oxalats 160-163°), 18,5 g KOH, 80 ml Alkohol und 15 ml Wasser werden 24 Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend das entstandene 1-(3-Amino-4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthanol als Trioxalat (Fp = 95-100° C) isoliert. Mit wäßrigem Ammoniak wird daraus die Base hergestellt, die man mit Kaliumcyanat zu 1-{2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthyl]-phenyl}-harnstoff (Fp. 142-143° C) umsetzt. Durch katalytische Hydrierung von 5,1 g dieser Verbindung in 100 ml Methanol mit Palladiumkohle als Katalysator erhält man 3,5 g 1-(2'-Hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthyl]-phenyl)-harnstoff, dessen Sulfat bei 243-244° C schmilzt.

Die Ausbeute beträgt 70 % d. Th.

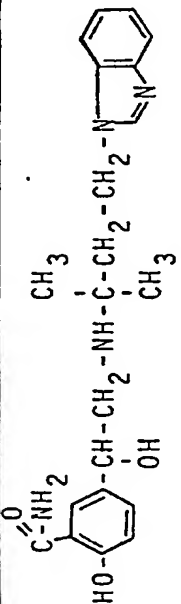
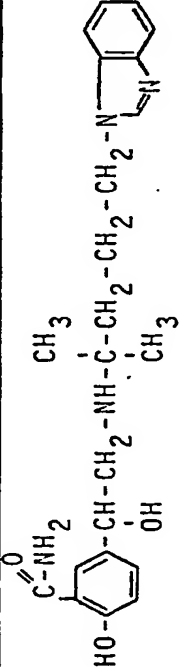
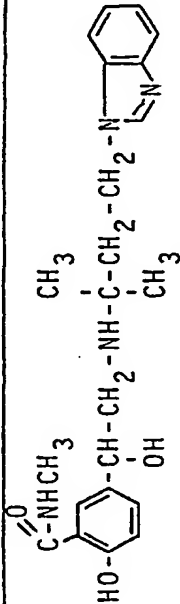
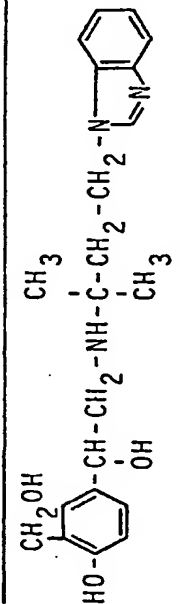
Beispiel 9

- 8,5 g 2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-4-butylamino]-äthyl]-benzoesäuremethylester (Fp
 5 des Di-oxalats 156-158° C) werden unter Zusatz von
 Palladium als Katalysator in 100 ml Methanol unter Normal-
 bedingungen hydriert, nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff
 wird der Katalysator abfiltriert und zu der Lösung 15 ml
 Monomethylamin zugefügt. Nach 2 Tagen wird das Lösungs-
 10 mittel abdestilliert, der Rückstand mit 15 ml Alkohol und
 15 ml Wasser gelöst und mit 2 g konz. Schwefelsäure an-
 gesäuert. Es werden 4,5 g 5-[1-Hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-
 2-methyl-2-butylamino]-äthyl]-N-methyl-salicylamid-
 Sulfat mit dem Schmelzpunkt von 263-265° C (Zers.) isoliert.
 15 Die Ausbeute beträgt 52 % d. Th.

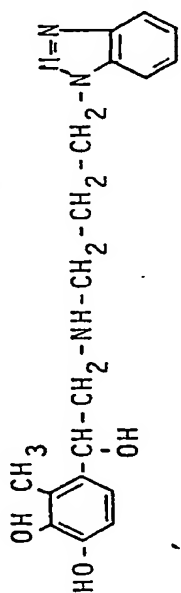
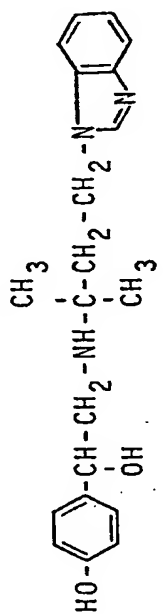
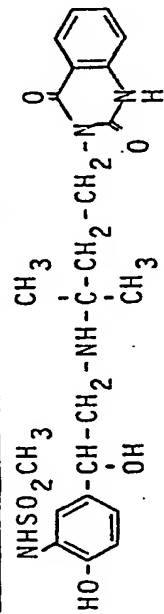
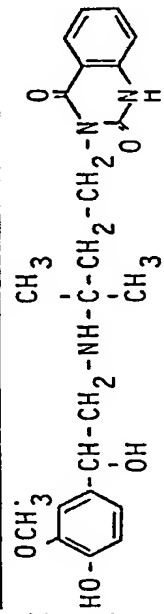
Beispiel 10

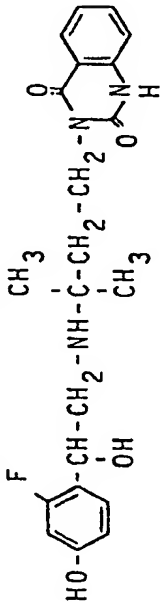
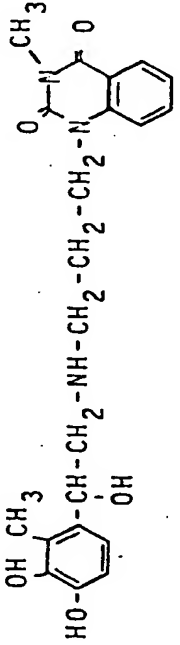
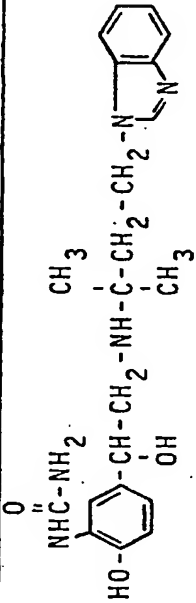
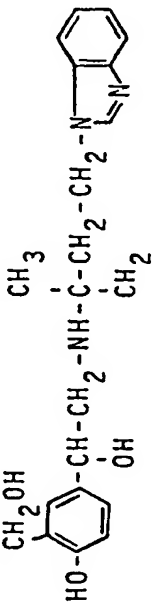
13,5 g 2'-Benzyloxy-5'-[1-hydroxy-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-4-butylamino]-äthyl]-benzoesäuremethylester (Fp
 5 des Dioxalats = 156-158° C) werden in 200 ml Tetrahydrofuran mit 6 g Lithiumaluminiumhydrid zu 1-(3-Hydroxymethyl-4-benzyloxyphenyl)-2-[4-(1-imidazolyl)-2methyl-2-butylamino]äthanol reduziert, dessen Dioxalat bei 144-146° C schmilzt.
 Mit wäßrigem Ammoniak wird aus 10 g Dioxalat die Base her-
 10 gestellt und diese mit Palladium als Katalysator in 100 ml Methanol hydriert. Man erhält 4,5 g 1-(3-Hydroxymethyl-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-imidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-äthanol (Fp = 135-137° C), dessen Benzoat bei 150-152° C schmilzt. Die Ausbeute beträgt 83 % d. Th.

In analoger Weise hergestellt:

Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt ° C
	62,5	Schwefelsäure x 1 Wasser	183° C Zers.
	40	2 x Fumarsäure	158-162
	60,8	Schwefelsäure	221-223
	52	Cyclohexan- sulfaminsäure	126-130

Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt° C
	48	Schwefelsäure	192-194 Zers.
	80	2 x Salzsäure	157-159 175 Base
	87,5	Ameisensäure	167-169 144-146 Base
	71	2 x Ameisen-säure	137-138

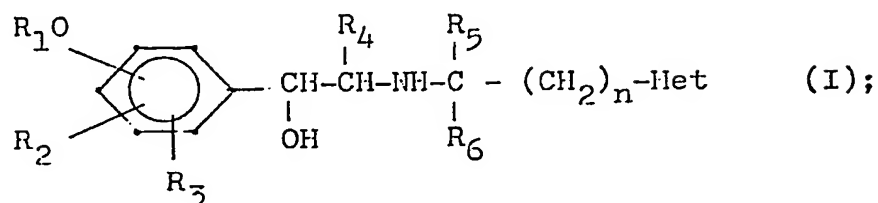
Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt ^o C
	87,5	Benzoessäure	165-166
	84	Ameisensäure	182-184
	79	Salzsäure	223-225 183-186 Base
	76	Methansulfon- säure	193-194

Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt ° C
	95	Methansulfonsäure	186-188 127 Base
	83	Salzsäure	216-271
	45	Maleinsäure	186-188
	52	Cyclohexansulfaminsäure x 1 Wasser	126-130

Formel	Ausbeute %	Salz mit	Schmelzpunkt ^o C
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	83	Benzoessäure	150-152 137-137 Base
$ \begin{array}{c} \text{NHCCH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	70	Schwefelsäure	235-236 142-145 Base
$ \begin{array}{c} \text{NHC-NH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	70	Schwefelsäure	243-244
$ \begin{array}{c} \text{NHC-CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	41	Benzoessäure x 1 Wasser	130-133

Patentansprüche

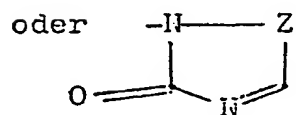
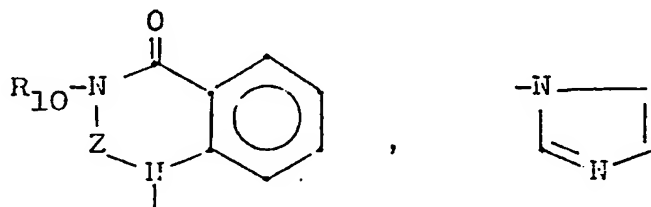
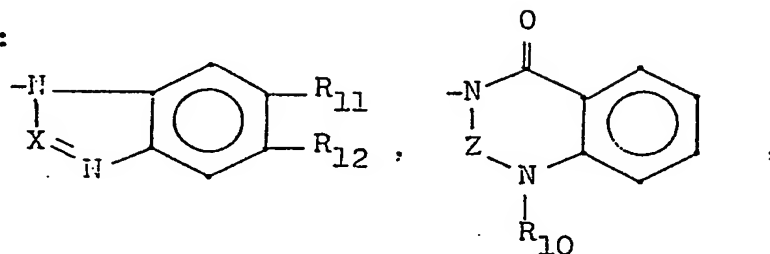
1. Verbindungen der allgemeinen Formel



darin bedeuten

5

Het:



n: eine ganze Zahl von 1 bis 4

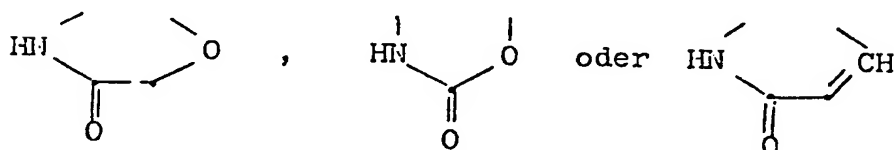
10

R₁: H oder Acyl,

R_2 : H, R_1O , $NHSO_2R_7$, $NHCO_2R_8$, $NHCONHR_8$,
 $NH-CH_2-C_6H_4-R_9$, CH_2OH , $CH_2SO_2R_7$, $CONHR_8$,
 Halogen oder CN,

R_3 : H, Halogen, R_7 oder OR_7

5 R_2 und R_3 gemeinsam auch:



R_4 : H, CH_3 oder C_2H_5

R_5 und R_6 (die gleich oder verschieden sein können):
 H oder CH_3

10 R_7 : C_1-C_4 -Alkyl

R_8 : H oder C_1-C_4 -Alkyl

R_9 : H, C_1-C_4 -Alkyl oder gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenes C_1-C_4 -Alkoxy

R_{10} : H, C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl,

15 R_{11} und R_{12} (gleich oder verschieden): H, CH_3 , Cl, OCH_3
 oder gemeinsam Methylendioxy

X: CR_{10} oder N

Z: CH_2 oder CO

in Form von Racematen, Enantiomeren, diastereomeren Antipodenpaaren, sowie die jeweiligen Säureadditionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der allgemeinen

Formel I,

in der

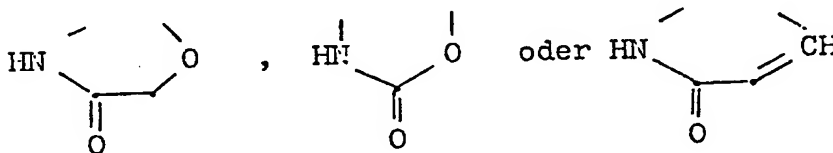
R_1 H,

R_2 H, OH, NHSO_2CH_3 , NHCOR_8 , NHCONHR_8 ,

$\text{NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}_9$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder CONHR_8 ,
Cl, F,

R_3 H, Cl, CH_3 oder OCH_3 ,

R_2 und R_3 gemeinsam auch

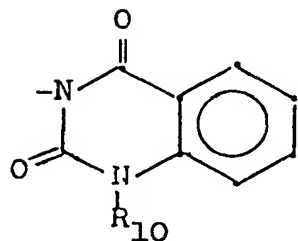
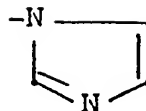
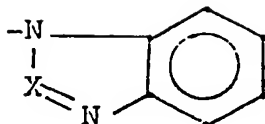


R_4 H,

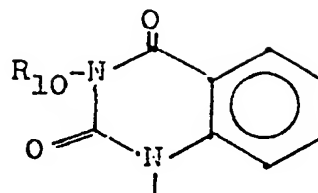
R_5 , R_6 , R_8 und R_{10} , die gleich oder verschieden sein können, H oder CH_3 ,

R_9 H oder 4- OCH_3 ,

Het



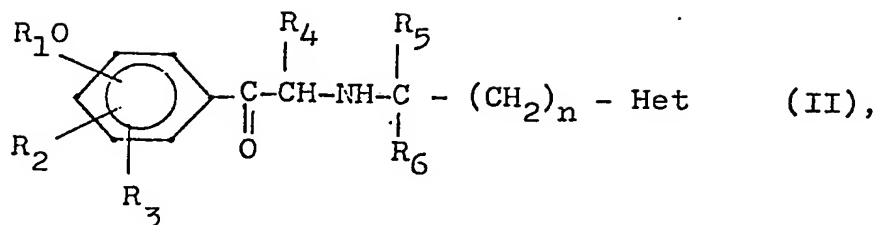
oder



X CH oder N

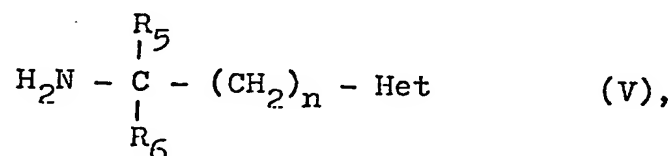
und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet.

- 5 3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin n für 2 oder 3 steht.
4. Verbindungen nach Anspruch 2, worin n für 2 oder 3 steht.
- 10 5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4.
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, in an sich bekannter Weise, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) ein Aminoketon der allgemeinen Formel

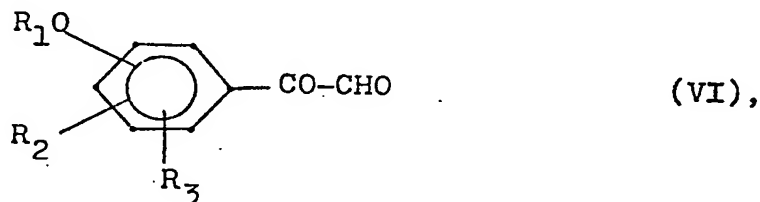


in der R_1 bis R_6 , Het und n die oben angegebene
 Bedeutung haben und in der das zentrale Stickstoff-
 atom und/oder etwa vorhandene phenolische OH-Gruppen
 durch hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen ge-
 schützt sein können, in einem geeigneten Lösungsmittel
 mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren oder mit
 5 reduzierend wirkenden Hydriden reduziert und gegebenen-
 falls nach der Reduktion noch vorhandene Schutzgruppen
 hydrogenolytisch entfernt
 10 oder daß man

- b) zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I,
 in denen R_4 für H steht, ein Amin der allgemeinen
 Formel

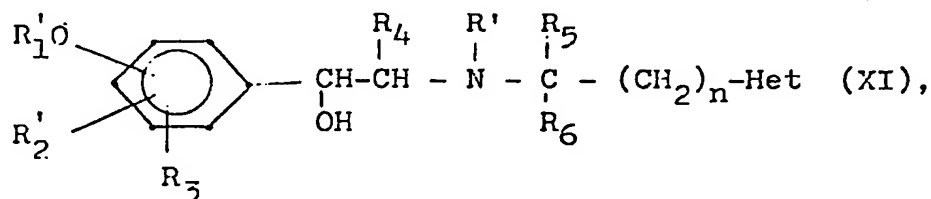


- 15 in der R_5 , R_6 , Het und n die obige Bedeutung haben,
 unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung mit
 einem Phenylglyoxal der allgemeinen Formel



in der R_1 , R_2 und R_3 die obige Bedeutung haben und in der etwa vorhandene phenolische OH-Gruppen auch durch hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen geschützt sein können, gegebenenfalls in Form eines Halbacetals umgesetzt und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen hydrogenolytisch abspaltet oder daß man

c) aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_3 bis R_6 , n und Het die obige Bedeutung haben und R' für H oder eine hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe, R_1' für R_1 oder eine hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe, R_2' für R_2 steht, in dessen Definition jedoch R_1 durch R_1' zu ersetzen ist, und in der mindestens einer der Reste R_1' und R_2' für eine zu entfernende Gruppe steht, die Schutzgruppe(n) entfernt

und daß man die nach a) bis c) erhaltenen Verbindungen. gewünschtenfalls in die Enantiomeren, gegebenenfalls auch in die diastereomeren Antipodenpaare auftrennt, und daß man gewünschtenfalls erhaltene Basen in Säureadditionssalze, erhaltene Säureadditionssalze in die freien Basen oder in Salze mit anderen Säuren überführt.

7. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 4 mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu den in der galenischen Pharmazie üblichen Präparaten verarbeitet.

5

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 als Arzneistoffe in Broncholytika, Uterusrelaxantien, Antiallergika oder Blutdrucksenker.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0008653

Nummer der Anmeldung

EP 79 102 580.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>DE - A - 1 643 224</u> (ALLEN & HANBURYS) * Ansprüche 1, 24, 27, 30, 34, 43 *	1,5-8	C 07 D 235/08 C 07 D 233/36 C 07 D 233/56 C 07 D 235/18 C 07 D 239/88 C 07 D 239/96 C 07 D 249/18 C 07 D 413/12 A 61 K 31/41 A 61 K 31/415 A 61 K 31/505
	-- <u>DE - A - 2 135 678</u> (PFIZER) * Seite 9 *	6	
A	-- <u>DE - A - 2 238 504</u> (PFIZER)		
A	-- <u>DE - A1 - 2 644 833</u> (BOEHRINGER SOHN) ----- in Form von Racematen, Enantiomeren, diastereomeren Antipodenpaare, sowie die jeweiligen Säureadditionssalze. Die neuen Verbindungen sind als Arzneistoffe verwend- bar, da sie insbesondere broncholytische, spasmolytische und antiallergische Wirkung haben.		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) A 61 K 31/00 C 07 D 233/00 C 07 D 235/00 C 07 D 239/00 C 07 D 249/18 C 07 D 413/12
	R ₁₀ : H, C ₁ -Ca-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl, gemeinsam Methylenedioxy X: CR ₁₀ oder N Z: CH ₂ oder CO		KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Berlin	Abschlußdatum der Recherche 03-12-1979	Prüfer FROELICH	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.